

· 分子流行病学 · 专家论坛 ·

我国丙型肝炎的分子流行病学

李晓鹤 饶慧瑛

北京大学人民医院, 北京大学肝病研究所, 丙型肝炎和肝病免疫治疗北京市重点实验室, 非酒精性脂肪性肝病诊断北京市国际科技合作基地, 北京 100044

通信作者: 饶慧瑛, Email: rao.huiying@163.com

【摘要】 HCV 感染是我国慢性肝病发病的重要原因, 其流行率和基因型分布随人群和地理区域不同存在差异。近年来, 我国 HCV 感染分子流行病学发生变化, 在血液透析患者、静脉药物注射人群、高危性行为人群中具有较高流行率, 需要引起重视。

【关键词】 丙型肝炎病毒; 分子流行病学; 血液透析; 静脉药瘾; 高危性行为

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20230731-00014

Molecular epidemiology of hepatitis C in China

Li Xiaohe, Rao Huiying

Peking University People's Hospital, Peking University Hepatology Institute, Beijing Key Laboratory of Hepatitis C and Immunotherapy for Liver Diseases, Beijing International Cooperation Base for Science and Technology on NAFLD Diagnosis, Beijing 100044, China

Corresponding author: Rao Huiying, Email: rao.huiying@163.com

【Abstract】 Hepatitis C virus (HCV) infection is an important cause of chronic liver disease in China, and its prevalence and genotype distribution vary among different populations and geographical regions. In recent years, there have been changes in the molecular epidemiology of hepatitis C infection in China. It has a high prevalence rate among people with hemodialysis, injecting drug user, and high-risk sexual behavior, which needs to be taken seriously.

【Key words】 Hepatitis C virus; Molecular epidemiology; Hemodialysis; Injecting drug use; High-risk sexual behavior

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20230731-00014

HCV 感染是引起慢性肝病重要病因, 并可能进展为肝硬化和 HCC。据 WHO 估计, 2019 年全球慢性 HCV 感染者为 5 800 万例, 导致近 30 万人死亡^[1]。HCV 具有高度异质性, 其疾病流行率和基因型分布随地域、传播途径不同而存在差异, 不同的分子流行病学特征会影响疾病的传播和治疗方案。本文结合近年来有关 HCV 感染的数据库, 探讨我国丙型肝炎分子流行病学进展。

一、丙型肝炎病毒基因组结构及特征

HCV 基因组为单股正链 RNA, 编码区包括核心蛋白区(C), 包膜蛋白区(E1、E2/NS)和非结构蛋白

区(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A 和 NS5B), 其中 NS3/4A、NS5A 和 NS5B 是目前直接抗病毒药物(direct antiviral agents, DAAs)靶点, 包膜蛋白区的 E2/NS1 区具有高度变异性。在 HCV 感染后, 同一病例会发生准种, 形成以一个优势株为主的相关突变株病毒群, 根据基因序列的差异, 目前至少可将 HCV 分为 8 个基因型和 57 个基因亚型^[2]。除此以外, 在 HCV 感染后的一段时间, 在药物治疗靶点区域 NS3/4A、NS5A 和 NS5B 可能会出现耐药相关替代突变(resistance-associated substitutions, RASs), 导致治疗失败或复发。

二、我国丙型肝炎分子流行病学的一般特征

HCV 感染在全球流行,疾病负担最高的为地中海东部和欧洲地区,其次为东南亚、西太平洋地区、非洲和美洲地区^[1]。在过去的 30 年间,我国抗-HCV 阳性率经历了一定变化。1992 年的一项调查显示,我国抗-HCV 阳性率为 3.2%,主要与有偿献血相关^[2]。随后我国取消有偿献血,加强献血人员抗-HCV 筛查,并颁布了《消毒技术标准》和《医院感染控制标准》,有效防止 HCV 的传播。到 2006 年,一项基于乙型肝炎患者保留血清样本的研究结果提示,我国大陆抗-HCV 阳性率降至 0.43%^[4]。根据 The Polaris Observatory HCV Collaborators 的数据显示,2020 年中国大陆的 HCV 感染率为 0.7%,在全球属于低流行区^[5]。

我国抗-HCV 阳性率存在一定的人群间差异。以长江为界,北方地区(0.53%)高于南方(0.29%)^[6];农村地区抗-HCV 阳性率(2.02%)相对高于城市地区(1.26%),但差异无统计学意义^[7]。不同性别间抗-HCV 的流行没有显著差异。我国 15 岁以下儿童及青少年抗-HCV 阳性率仅为 0.16%,随年龄增加患病率逐渐升高,65 岁以上老年人阳性率可达到 3.95%^[7],这一流行趋势的变化与我国香港、我国台湾地区类似,可能与 20 世纪 90 年代我国 HCV 感染主要通过输血传播,中老年群体具有更高的暴露风险有关^[8-9]。

研究表明,在我国丙型肝炎感染者中,HCV 基因型包括 1~6 型,以 1b 亚型和 2a 亚型为主,各基因(亚)型流行率依次为 1 型(58.2%)、2 型(17.8%)、3 型(11.3%,其中 3b 亚型 6.4%、3a 亚型 4.9%)和 6 型(7.8%),4 型和 5 型非常少见,共占比 0.7%,其余为混合基因型和未定型^[10]。在过去 30 年中,我国基因型分布也在发生变化:2000 年前,血液传播基因 1b 亚型占比可高达 72%,这一基因亚型主要通过输血、有偿献血途径传播,而 2010 年后,该亚型占比降至 54.0%^[11],这一变化体现在全国各地,其中以西南和华南地区最为显著,两地流行率分别从 2000 年前的 83.2%和 69.5%降至 2010 年后的 27.0%和 46.2%;2a 亚型在各地区变化不明显,仅华东地区流行率从 2000 年以前的 7.0%增加至 14.5%;在基因

1b 亚型快速下降的同时,基因 3a、3b 和 6a 亚型占比在 30 年间大幅升高,分别从 0.2%、0.3%和 0.1%增长至 5.4%、7.1%和 7.5%^[11]。类似的流行率变化特征在我国最新的抽样调查研究中也得到证实^[10,12]。我国丙型肝炎基因型变化的原因主要与以下两方面因素相关:(1) 丙型肝炎分子流行病学检测水平的提高,使得更多的基因(亚)型被发现和识别;(2) 我国的疾病传播形式,如静脉药物注射和高危性行为等日益增多,导致多种基因型从高危人群向普通人群扩散。

三、我国丙型肝炎分子流行学的地域差异

一项纳入 1991—2015 年我国大陆抗-HCV 阳性率研究的荟萃分析结果显示:我国一般人群抗-HCV 阳性率为 0.91%,其中华中地区的湖北省和东北地区的辽宁省流行率最高,分别为 6.51%和 2.88%,这两个地区的高流行率可能是 20 世纪 90 年代有偿献血者在此区域集中,HCV 感染人群基数大于其他地区^[7]。抗-HCV 阳性率较低的省份大多集中在我国华东和华南地区,如江西、广东和浙江,流行率分别为 0.32%、0.43%和 0.43%,可能与这些地区经济相对发达、拥有更好的医疗资源相关^[7]。

除了抗-HCV 阳性率存在地区差异以外,我国不同地区也存在基因(亚)型的流行率差异。多项研究表明,目前基因 1b 亚型仍是我国 HCV 感染的优势基因型,特别是在山西省、北京市、天津市、安徽省、江苏省、江西省、湖北省和河南省,基因 1b 亚型占比超过 70%^[11,13-15]。基因 1a 亚型的流行率低,其分布特征随研究人群和年代的不同而存在差异^[13-14]。有学者基于 2013—2017 年间我国 HCV 感染人群进行的研究发现:基因 1a 亚型主要分布在华南(1.97%)、西北(0.98%)和西南(0.82%)地区,其中海南省(8.7%)和重庆市(4.8%)流行率较高;2a 亚型在我国也属于优势基因,分布主要集中在我国北部,自北向南流行率逐渐降低,其中甘肃省(西北)、黑龙江省(东北)和吉林省(东北)在全国流行率较高,均超过 50%,在华南和西南地区,基因 2a 亚型流行率仅不到 10%^[12,16]。

基因 3a 和 3b 亚型在我国西南地区流行率最

高,分别为 15.6%和 26.3%,由西南向东北流行逐渐降低。特别是 3b 亚型,几乎只在西南地区流行,尤其是云南省,流行率接近 40%,其次是重庆市、四川省和贵州省。3a 亚型除在西南地区流行外,西北地区的宁夏也属于高流行区,流行率超过 30%。6a 亚型主要分布在华东、华南地区,特别是福建省、海南省、广东省,流行率均在 20%左右^[11]。基因 3 型、6 型在华南和西南地区流行率的高发与其独特的地理位置、传播途径特殊、人口流动性增加有关^[13,17-18]。云南地处我国西南地区,与缅甸、老挝等国家相邻,是静脉药瘾人群的高发地区,进而将 HCV 基因 3b 亚型传入我国,并在全国范围传播^[19]。基因 6a 亚型则自越南进入我国的广西和广东地区,并辐射华南地区其他省份^[20]。

四、我国丙型肝炎在特殊人群的流行病学特征

HCV 主要经过血液传播,目前大多数丙型肝炎患者有接受输血或单采血浆回输血细胞的既往史^[6]。自我国 1993 年对献血人群筛查抗-HCV,2015 年对抗-HCV 阴性献血人群筛查 HCV RNA 以来,HCV 经输血和血液制品传播已经很少发生。在现阶段,我国丙型肝炎的传播途径主要为:(1)经破损的皮肤、黏膜传播,包括侵入性操作(内镜、血液透析患者)、静脉药物注射传播;(2)母婴传播;(3)性接触传播,特别是高危性行为或伴有其他性传播疾病(如 HIV 合并感染)。以上人群 HCV 感染风险增高,基因(亚)型也具有特征性。

目前,静脉药物注射已经成为我国 HCV 传播的主要途径,在我国静脉药瘾人群中,抗-HCV 阳性率高达 43%^[21],基因 6 型、3b 和 3a 亚型是主要的基因型,且相比于一群,基因型更为多样,目前已发现了 14 个亚型。值得一提的是,在对高危人群进行的分层分析中发现,静脉药瘾人群中的基因亚型在自愿献血者和无保护性行为的个体中也存在高度流行,提示静脉药瘾人群中的 HCV 亚型通过被污染的仪器设备和高危性行为向普通人群传播^[22-23]。高危性行为不仅是 HCV 感染的危险因素,也是 HCV/HIV 共感染的高危因素。研究表明,我国男男性行为人群中抗-HCV 阳性率为 0.67%^[22],基因型分布上仍然

以 1b 型为主,但混合基因型流行率高,这与 HCV/HIV 共感染患者特征类似。

近期,我国一项队列研究(DOPPS)对比了 2009—2011 年、2012—2015 年和 2019—2021 年血液透析人群的 HCV RNA 阳性率后指出,该人群 HCV 感染率呈明显下降趋势,在以上 3 个时间段的流行率分别为 14.8%、11.5%和 7.5%^[24]。这一下降趋势,主要与我国逐步完善了血液透析质量控制机制、加强血液透析患者丙型肝炎的筛查以及 2017 年后我国直接口服抗病毒药的可及性相关。在血液透析人群中,以基因 1 型为主,其次为 2 型、3b 亚型、6 型、3a 亚型和混合基因型^[10]。研究表明,近 5 年间血液透析患者基因型分布也存在变化,其中 1 型、2 型占比降低,6a 亚型和混合基因型占比增高,这一变化主要与近年来全国范围内血液透析可及性增高、国内基因型分布趋于多样化、人口流动相关^[13]。

五、总结

综上所述,我国丙型肝炎的分子流行率在不同人群、不同地理区域具有显著差异。近年来我国 HCV 感染基因型发生变化,基因 3 型、6 型流行率增加。HCV 感染与静脉药瘾、高危性行为和血液透析等因素相关,并向一般人群中辐射,需要引起重视,并建立、健全的干预措施。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Accountability for the global health sector strategies 2016-2021: Actions for impact[M]. Geneva: World Health Organization, 2021.
- [2] Guntipalli P, Pakala R, Kumari Gara S, et al. Worldwide prevalence, genotype distribution and management of hepatitis C [J]. Acta Gastroenterol Belg, 2021, 84(4): 637-656. DOI: 10.51821/84.4.015.
- [3] Xia GL, Liu CB, Cao HL, et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infections in the general Chinese population. Results from a nationwide cross-sectional seroepidemiologic study of hepatitis A, B, C, D, and E virus infections in China, 1992[J]. International Hepatology Communications, 1996, 5(1): 62-73. DOI:10.1016/S0928-4346(96)82012-3.
- [4] 陈园生, 李黎, 崔富强, 等. 中国丙型肝炎血清流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(9): 888-891. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.09.009.

- [5] Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: A modelling study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(5): 396-415. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00472-6.
- [6] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.丙型肝炎防治指南(2022年版)[J].*中华传染病杂志*, 2023, 41(1): 29-46. DOI: 10.3760/ema.j.cn311365-20230217-00045.
- [7] Gao Y, Yang J, Sun F, et al. Prevalence of anti-HCV antibody among the general population in Mainland China between 1991 and 2015: A systematic review and meta-analysis [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6(3): ofz040. DOI: 10.1093/ofid/ofz040.
- [8] Maaroufi A, Vince A, Himatt SM, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus in select countries-volume 4[J]. *J Viral Hepat*, 2017, 24 Suppl 2: 8-24. DOI: 10.1111/jvh.12762.
- [9] Chen CH, Yang PM, Huang GT, et al. Estimation of seroprevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus in Taiwan (China) from a large-scale survey of free hepatitis screening participants[J]. *J Formos Med Assoc*, 2007, 106 (2): 148-155. DOI: 10.1016/S0929-6646(09)60231-X.
- [10] Yang J, Liu HX, Su YY, et al. Distribution and changes in hepatitis C virus genotype in China from 2010 to 2020[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(14): 4480-4493. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i14.4480.
- [11] Du G, Li X, Musa TH, et al. The nationwide distribution and trends of hepatitis C virus genotypes in mainland China[J]. *J Med Virol*, 2019, 91(3): 401-410. DOI: 10.1002/jmv.25311.
- [12] Tang Q, Chen Z, Li H, et al. Molecular epidemiology of hepatitis C virus genotypes in different geographical regions of Chinese mainland and a phylogenetic analysis[J]. *Infect Dis Poverty*, 2023, 12(1): 66. DOI: 10.1186/s40249-023-01106-y.
- [13] Zhang Y, Chen LM, He M. Hepatitis C Virus in mainland China with an emphasis on genotype and subtype distribution[J]. *Virol J*, 2017, 14(1): 41. DOI: 10.1186/s12985-017-0710-z.
- [14] Chen Y, Yu C, Yin X, et al. Hepatitis C virus genotypes and subtypes circulating in Mainland China[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2017, 6(11): e95. DOI: 10.1038/emi.2017.77.
- [15] Dong ZX, Zhou HJ, Wang JH, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Chinese patients with chronic hepatitis C: Correlation with patients' characteristics and clinical parameters [J]. *J Dig Dis*, 2012, 13(11): 564-570. DOI:10.1111/j.1751-2980.2012.00636.x.
- [16] Cheng XD, Xu HF, Wei F, et al. The genotype analysis of the hepatitis C virus in Heilongjiang Province, China [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100 (18): e25203. DOI: 10.1097/MD.00000000000025203.
- [17] Zhang C, Wu N, Liu J, et al. HCV subtype characterization among injection drug users: Implication for a crucial role of Zhenjiang in HCV transmission in China[J]. *PLoS One*, 2011, 6(2): e16817. DOI: 10.1371/journal.pone.0016817.
- [18] Wan Z, Chen Q, Chen X, et al. HCV diversity among Chinese and Burmese IDUs in Dehong, Yunnan, China[J]. *PLoS One*, 2016, 11 (9): e0163062. DOI: 10.1371/journal.pone.0163062.
- [19] Xia X, Luo J, Bai J, et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection among injection drug users in China: Systematic review and meta-analysis[J]. *Public Health*, 2008, 122(10): 990-1003. DOI: 10.1016/j.puhe.2008.01.014.
- [20] Fu Y, Qin W, Cao H, et al. HCV 6a prevalence in Guangdong province had the origin from Vietnam and recent dissemination to other regions of China: Phylogeographic analyses[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e28006. DOI: 10.1371/journal.pone.0028006.
- [21] Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: A multistage systematic review[J]. *Lancet Glob Health*, 2017, 5(12): e1192-e1207. DOI: 10.1016/S2214-109X(17)30375-3.
- [22] Du R, Xu R, Huang J, et al. HCV 6a was expanding and became the predominant subtype among blood donors between 2004 and 2019 in Guangdong, China[J]. *Virol Sin*, 2022, 37(5): 765-768. DOI: 10.1016/j.virs.2022.07.005.
- [23] Shao X, Luo Q, Cai Q, et al. An outbreak of HCV genotype 6a and 2a infection in South China: Confirmation of iatrogenic transmission by phylogenetic analysis of the NS5B region[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(5): 4285-4292. DOI: 10.3892/mmr.2016.5737.
- [24] Gan L, Wang D, Bieber B, et al. Hepatitis C prevalence, incidence, and treatment in Chinese hemodialysis patients: Results from the dialysis outcomes and practice patterns study-China (2019-21)[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 910840. DOI: 10.3389/fmed.2022.910840.

(收稿日期:2023-07-31)